STATENS SERUM INSTITUT

Kliniske aspekter af COVID-19 hos patienter med malign hæmatologisk sygdom

Statens Serum Institut
Artillerivej 5
2300 København S
Danmark

T 3268 3268
F 3268 3868
@ serum@ssi.dk
W ssi.dk

CVR nr. 46 83 74 28
EAN nr. 5798000362192

Forord

Nærværende rapport er udarbejdet på foranledning af Danske Regioners midlertidige arbejdsgruppe vedr. COVID medicin og har anvendt data fra Afdelingen for Infektionsepidemiologi og Forebyggelse, Statens Seruminstitut.
Jeg vil i den anledning gerne takke afdelingsleder Palle Valentiner-Branth, statistiker Christian Holm Hansen og direktør Tyra Grove Krause for deres imødekommenhed og konstruktive samarbejde. Der skal også lyde en tak til arbejdsgruppen for dens deltagelse og engagement i arbejdet.

27. februar 2022
Niels Obel

Arbejdsgruppe

Professor Niels Obel, Afdeling for Infektionssygdomme, Rigshospitalet, formand.
Professor Jan Gerstoft, Afdeling for Infektionssygdomme, Rigshospitalet.
Professor Thomas Benfield, Infektionsmedicinsk afdeling, Hvidovre Universitetshospital.
Professor Isik Somuncu Johansen, Infektionsmedicinsk afdeling, Odense Universitetshospital.
Overlæge Merete Storgaard, Afdeling for Infektionssygdomme, Århus Universitetshospital.
Professor Henrik Nielsen, Infektionsmedicinsk afdeling, Ålborg Universitetshospital.
Overlæge Ole Kirk, formand for Dansk Selskab for Infektionsmedicin.
Overlæge Hanne Rolighed Christensen, Klinisk Farmakologisk Afdeling, Bispebjerg Hospital.

Indledning

De sundhedsmæssige og økonomiske konsekvenser af COVID-19 (SARS-CoV-2 infektion) er betydelige og velkendte.
Det er velkendt, at patienter med nedsat immunforsvar har øget risiko for alvorlig sygdom som følge af SARS-CoV-19 infektion. Patienter med malign hæmatologisk sygdom (MHS) formodes derfor at have en øget risiko for hospitalisering og død som følge af COVID-19.
Danske Regioners midlertidige arbejdsgruppe vedr. COVID medicin har ønsket følgende spørgsmål besvaret, hvorfor nærværende rapport har til hensigt at belyse:

1. Hvad er risikoen for SARS-CoV-2 infektion hos MHS patienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen?

2. I hvilket omfang bliver MHS patienter vaccineret?

3. Har MHS patienter overordnet set en øget risiko for indlæggelse og respiratorbehandling ved COVID-19?

4. Hvad er risikoen for indlæggelse og død hos MHS patienter i forbindelse med SARS-CoV-2 infektion?

5. Hvor stor er gruppen af MHS patienter, som får COVID-19?

Ovenstående spørgsmål er interessant for klinikeren, som behandler denne sygdomsgruppe, men også for Danske Regioners midlertidige arbejdsgruppe vedr. COVID medicin og andre arbejdsgrupper, som udarbejder retningslinjer for behandling af SARS-CoV-2 infektion i Danmark. Det skal understreges, at nærværende rapport ikke vurderer, om kriterierne, som opstilles i vejledningerne, er hensigtsmæssige. Rapporten illustrerer, hvordan data fra centrale registre kan omsættes til at udregne estimater for outcomes, som er interessant for denne patientgruppe.

Datakilder

Til belysning af ovenstående spørgsmål er anvendt data fra:

- CPR registeret (fødselsdag, køn, udrejse og dødsdato)
- Landspatientregisteret (diagnoser, indlæggelsesfrekvens og -tider, procedurer)
- Den danske mikrobiologidatabase (MiBa): SARS-CoV-2 test resultater for hele den danske befolkning
- Det Danske Vaccinationsregister: Vaccinationsstatus for hele den danske befolkning

Definitioner

SARS-CoV-2 infektion

En person betragtes som inficeret med SARS-CoV-2 den dato, vedkommende første gang testes positiv for SARS-CoV-2 uanset testmetode.

Vaccination

En person betragtes som fuldt vaccineret 14 dage efter 2. vaccination.

Risikopatienter

En person kategoriseres som havende en hæmatologisk, malign lidelse, den dag, vedkommende første gang registreres med en ICD10 diagnose i LPR fra C810-C969.

Outcomes

I tid til indlæggelse anvendes 5 outcomes:

Første hospitalisering med en COVID-diagnose. Første dato hvor en person indlægges under diagnosen B342 eller B972 eller en procedure for mekanisk ventilation (SKS kode BGDA) og samtidig har en positiv SARS-CoV-2 test indenfor 14 dage før til efter indlæggelsen. Denne gruppe inkluderer også besøg i ambulatorier og indlæggelser under 24 timers varighed.

Første indlæggelse med alvorlig COVID-19. Første dato hvor en person indlægges under diagnosen B972 eller en procedure for mekanisk ventilation (SKS kode BGDA) og samtidig har en positiv SARS-CoV-2 test indenfor 14 dage før til efter indlæggelsen.

Første indlæggelse med COVID-19 og mekanisk ventilation. Første dato hvor en person indlægges under diagnosen B342 eller B972 og en procedure for mekanisk ventilation.

Første indlæggelse med COVID-19, som fører til død indenfor 30 dage. Første dato, hvor en person indlægges under diagnosen B342 eller B972 og dør indenfor 30 dage derefter.

Første indlæggelse efter positiv SARS-CoV2 test. Første dato efter en positiv SARS-CoV-2 test, hvor en person indlægges >=24 timer uanset diagnose.

Statistiske metoder

Studie design

Studiet er udført som et matched cohort study. For hver patient med MHS er udtrukket 8 tilfældige kontroller fra baggrundsbefolkningen med samme alder og køn, som patienten, og som er i live og bor i Danmark på inklusionsdatoen for MHS patienten.

Tid til hospitalisering med COVID

Her regnes tiden fra den seneste af 1. marts 2020, immigration eller 18 års fødselsdag til den første af emigration, død, 24. februar 2022 eller det respektive af ovenstående outcome 1-4.

Tid til hospitalisering efter positiv SARS-CoV-2 test

Outcomes er tid til indlæggelse eller død efter en positiv SARS-CoV-2 test.
Tid regnes fra første positive SARS-CoV-2 test til den første af hospitalisering >= 24 timer uanset indlæggelsesårsag, død, emigration eller 24. februar 2022. Analyserne fremstilles med Kaplan-Meier estimater over kumuleret incidens.
Analyserne stratificeres på alder > og <= 65 år, MHS diagnose før og efter 1. januar 2019 og kalenderperioder for den positive SARS-CoV-2 test.

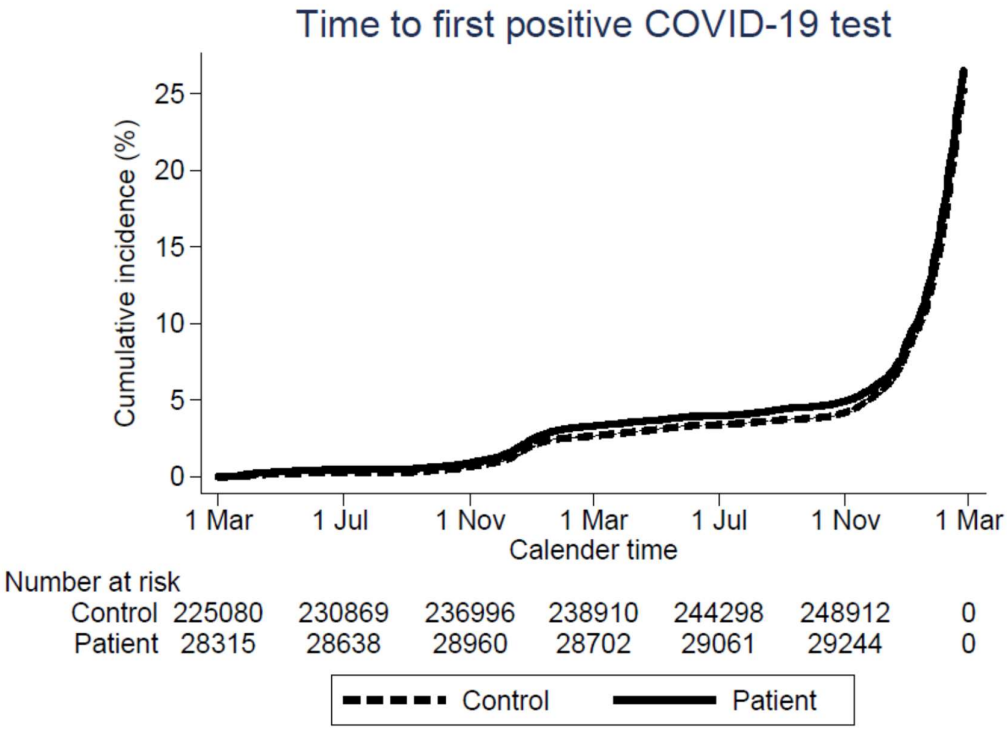
Resultater

Patientkarakteristika

	MHS	Kontroller
Antal	35.634	284.875
Mænd	19.930	159.268
Alder, IQR	71 (58-78)	71 (58-78)
PYR	62.659	517.886

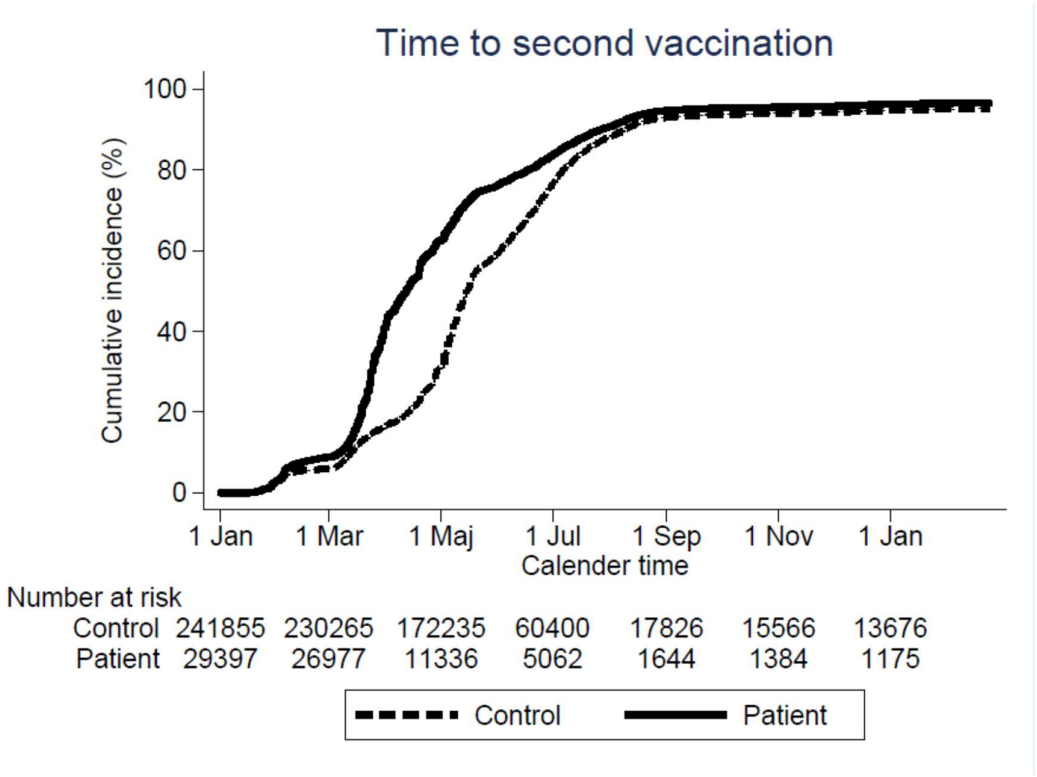
Tid til første positive test for SARS-CoV-2

Figur 1. Som det ses af nedenstående figur inficeres patienter med MHS i samme grad som baggrundsbefolkningen.



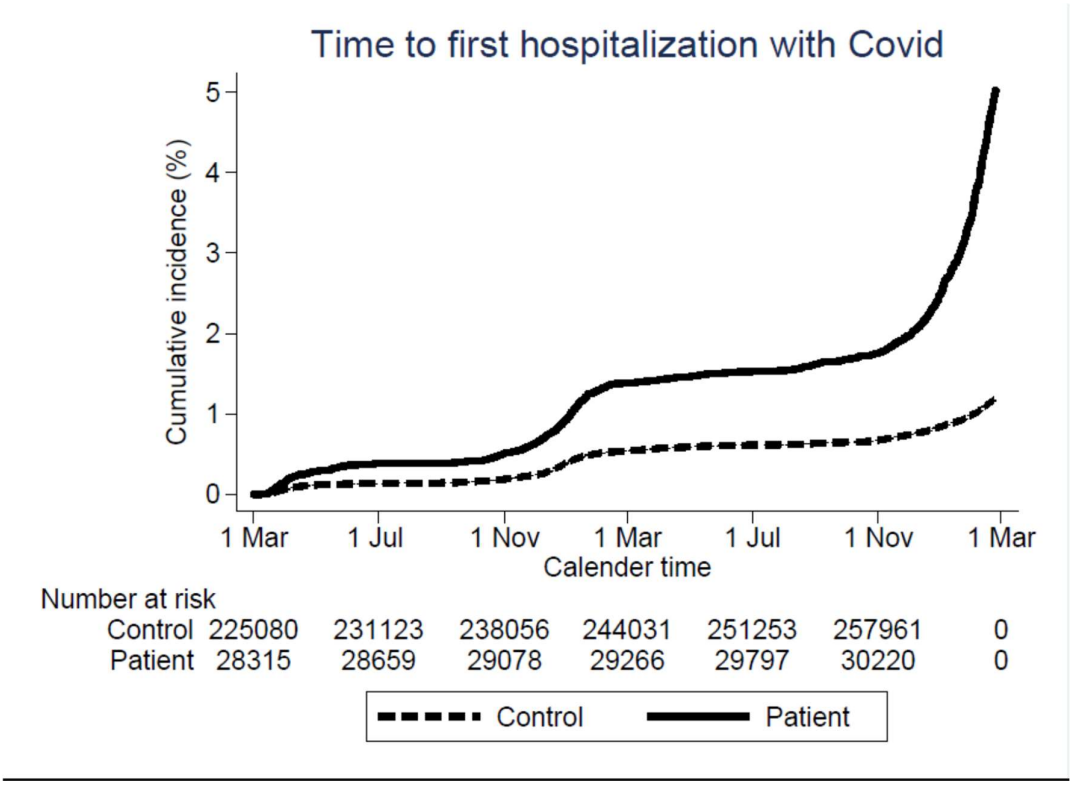
Tid til vaccine

Figur 2. Som det ses i nedenstående figur, vaccineres patienter med MHS tidligere end baggrundsbefolkningen og opnår en vaccinedækning på op mod 100 %.



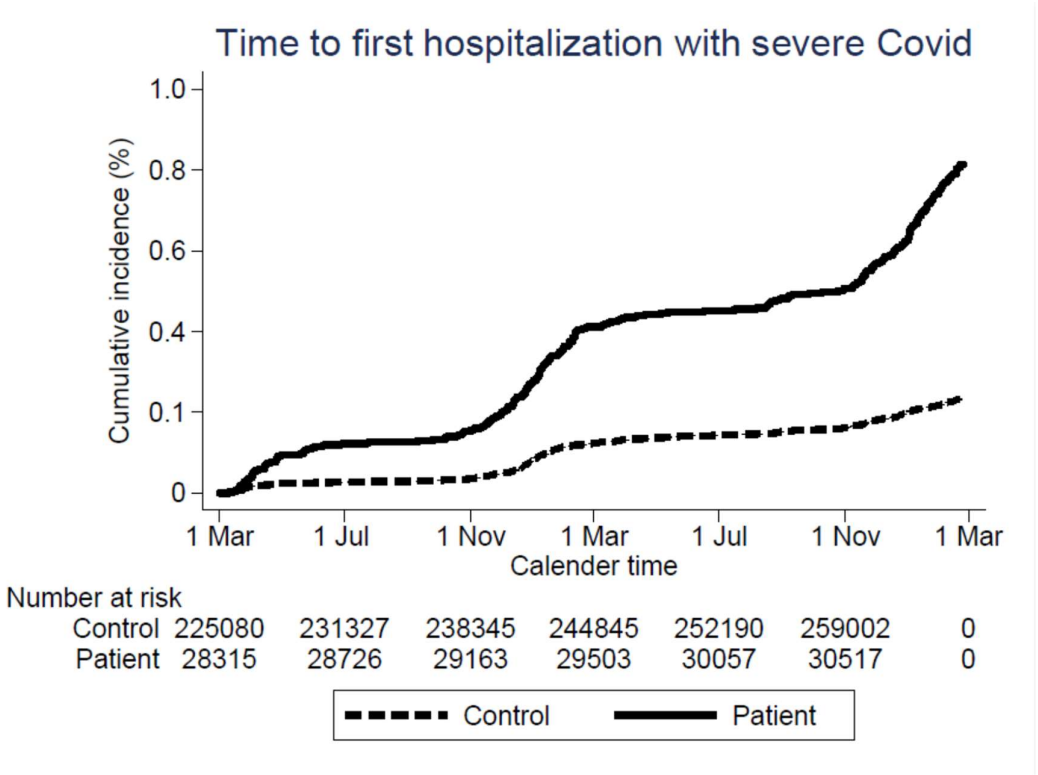
Tid til indlæggelse med COVID-19

Figur 3A. Nedenstående figur viser tid til indlæggelse med COVID-19 og påviser, at patienter med MHS har en betydelig overrisiko for indlæggelse med COVID-19. I de efterfølgende figurer ses det, at patienter med MHS også har en betydelig overrisiko for indlæggelse med alvorlig COVID-19, respiratorbehandling og død indenfor 30 dage efter COVID-19 diagnosen.



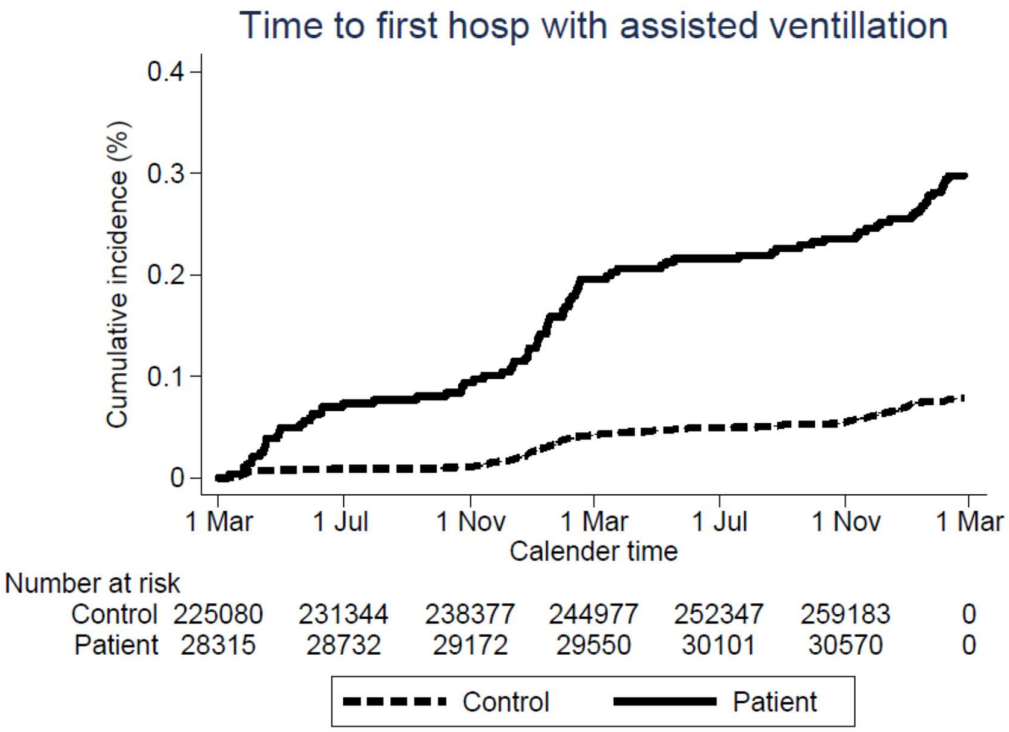
Tid til indlæggelse med alvorlig COVID-19

Figur 3B. Kurven viser, at der over kalendertid ses stigende antal indlæggelser af patienter med MHS og alvorlig Covid i forhold til baggrundsbefolkningen.



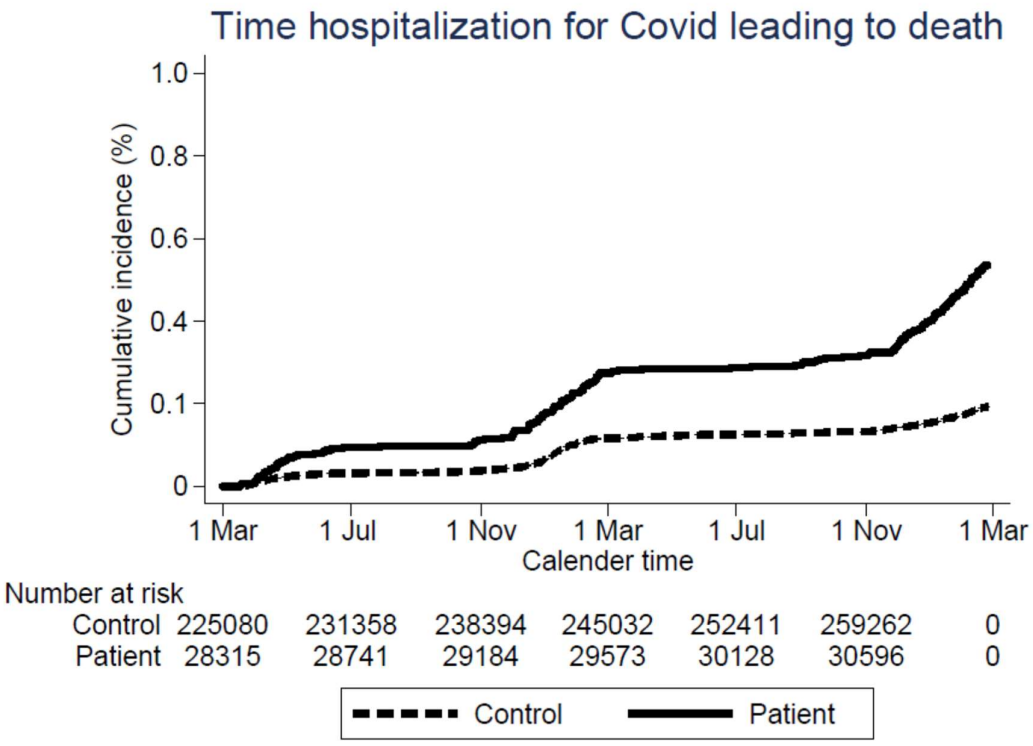
Tid til indlæggelse med COVID-19, som fører til assisteret ventilation

Figur 3C. Kurven viser, at der over kalendertid ses stigende antal indlæggelser af patienter med MHS og behov for respiratorbehandling i forhold til baggrundsbefolkningen.



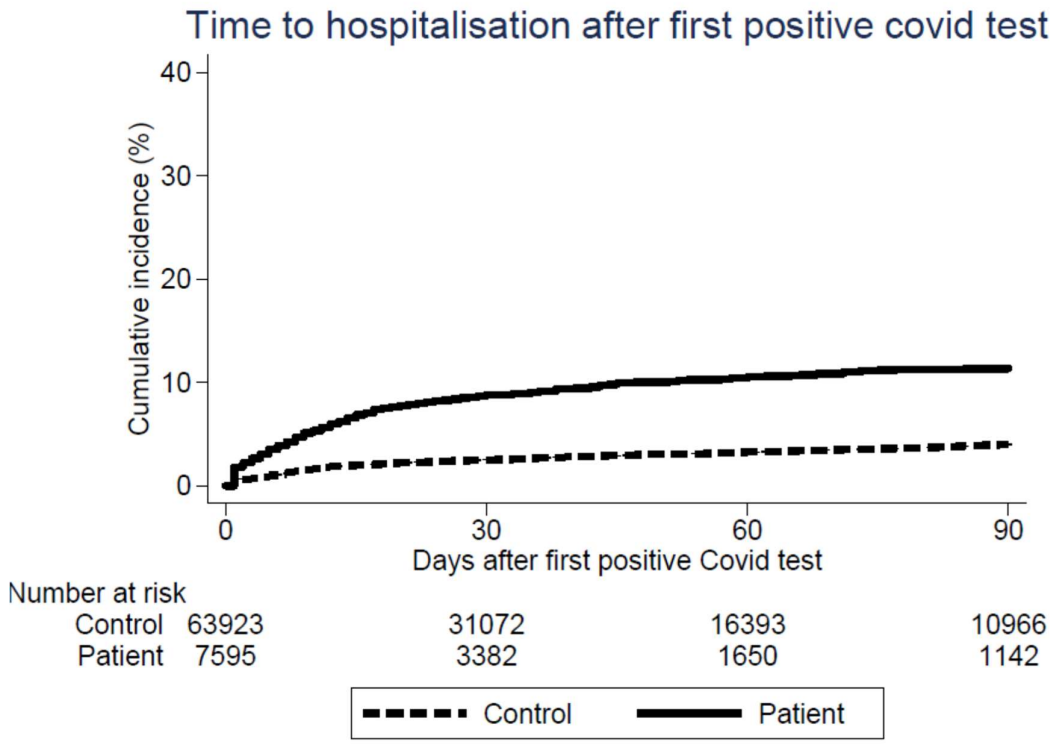
Tid til indlæggelse som fører til død indenfor 30 dage

Figur 3D. Figuren viser en overdødelighed i gruppen af MHS patienter indlagt med Covid i forhold til baggrundsbefolkningen.



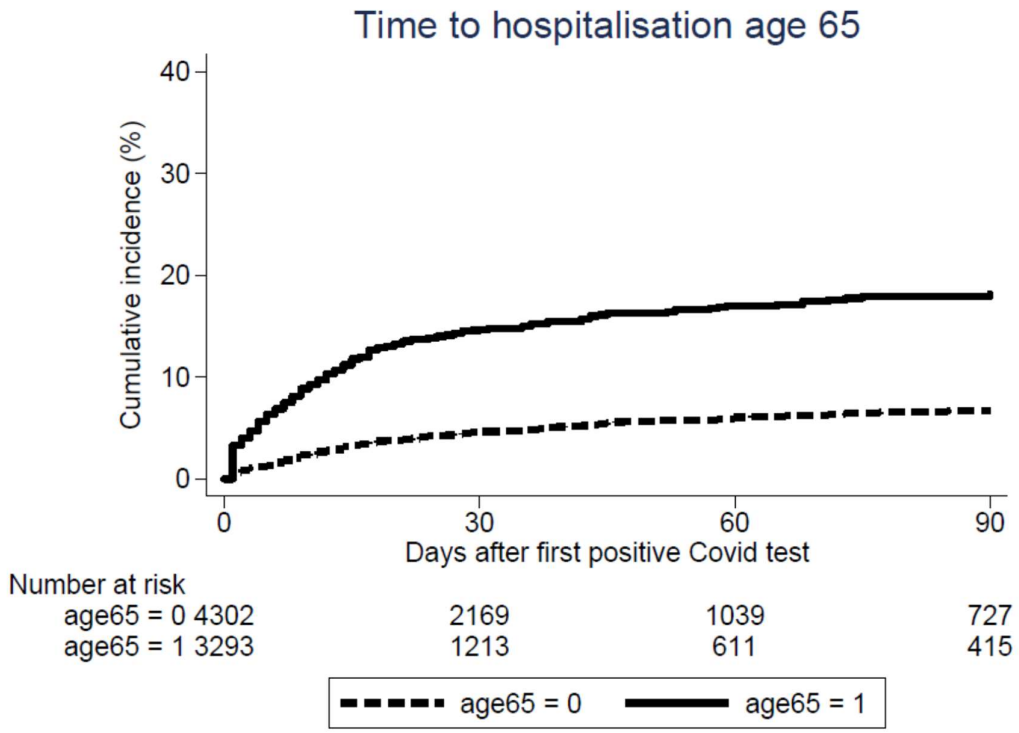
Tid til indlæggelse efter positiv SARS-CoV-2 test

Figur 4A. Figuren viser tid til indlæggelse >24 timer efter en positiv SARS-CoV-2 test. Figuren illustrer, at cirka 15 % indlægges i de første 30 - 90 dage efter en positiv test.



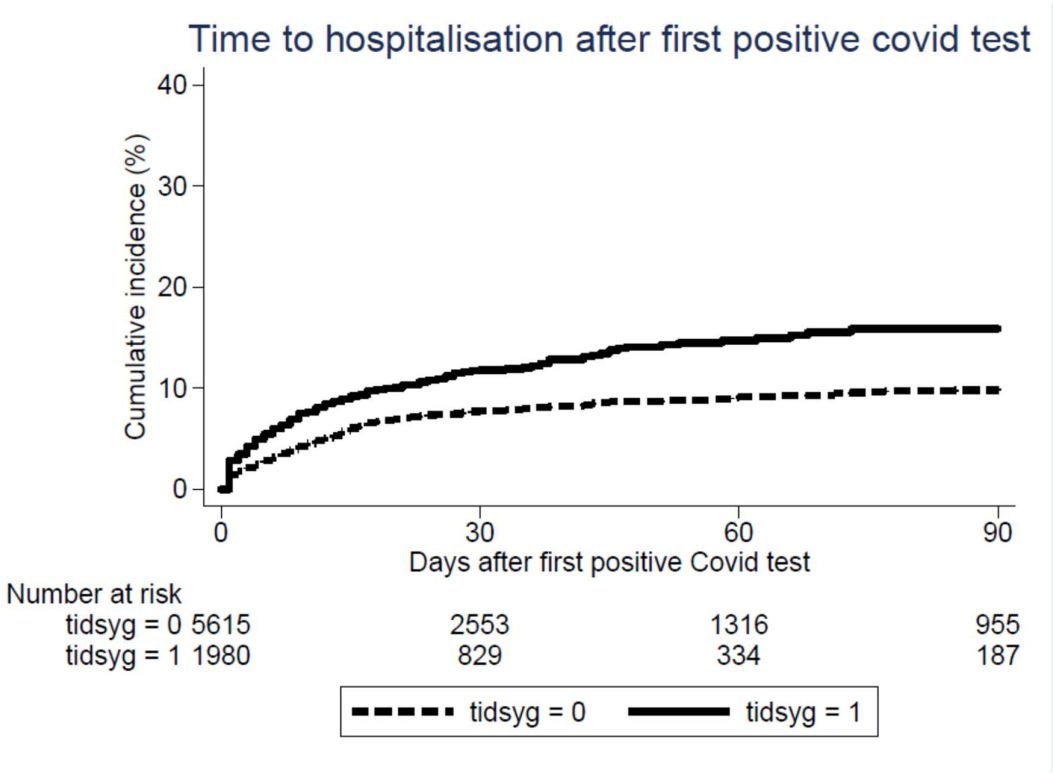
Tid til hospitalisering hos MHS patienter stratificeret på <=65 år (0) og >65 år (1)

Figur 4B. Kurven viser, at der er en overhyppighed af indlæggelser i gruppen af MHS patienter > 65 år (1) i forhold til <65 år (0) inden for de første 90 dage efter første positive SARS-CoV-2 test. Af de >65 årige indlægges cirka 20 % indenfor 90 dage.



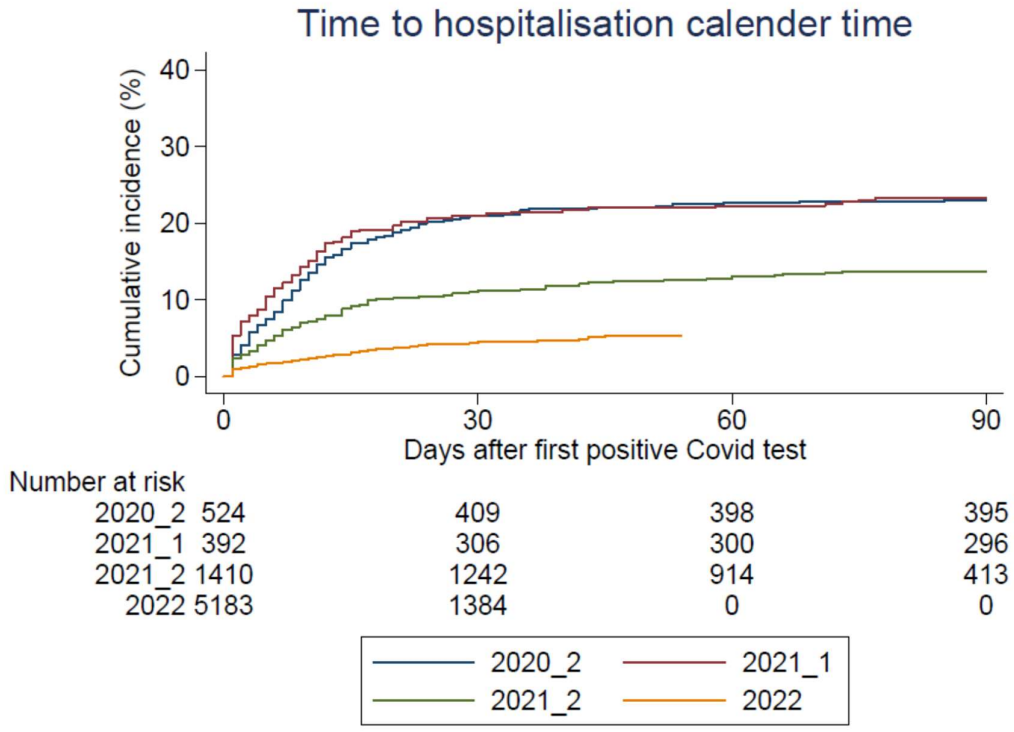
Tid til hospitalisering hos MHS patienter stratificeret på om den hæmatologiske sygdom er diagnosticeret før 1. januar 2019 (0) eller efter (1)

Figur 4C. Kurven viser, at der er en overhyppighed af indlæggelser hos MHS patienter, der har fået stillet diagnosen efter 1. januar 2019.



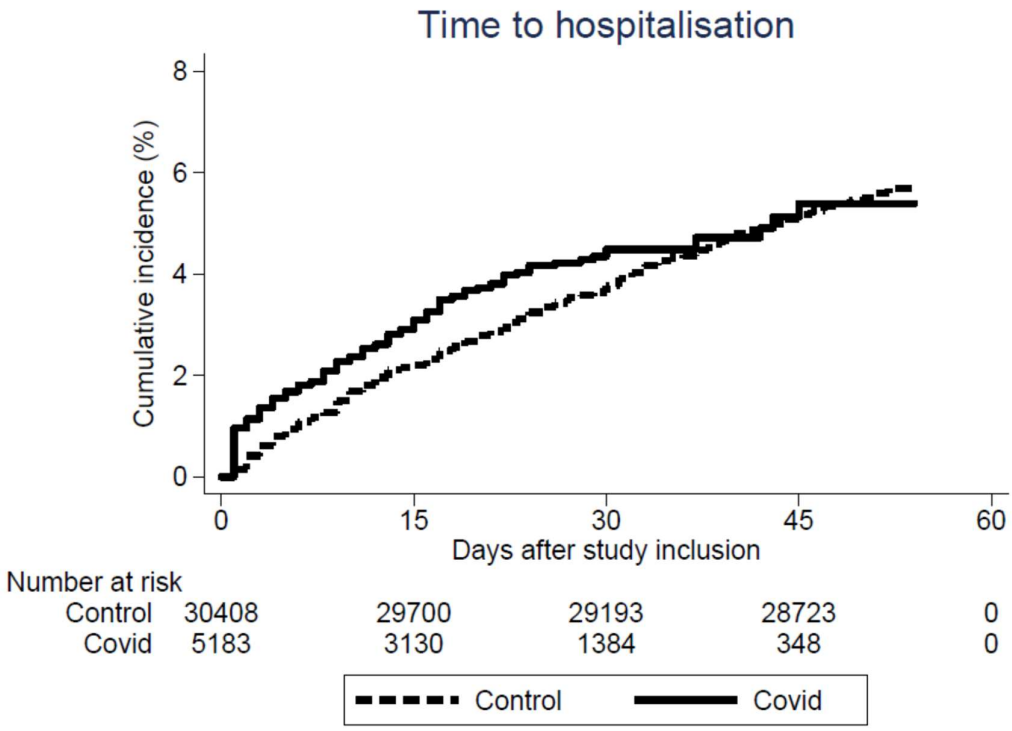
Tid til hospitalisering hos MHS patienter stratificeret på kalenderperioder, hvor pt. testes positive (f.eks. er 2020_2 = 2. halvår af 2020, perioden 1. januar - 30. juni 2020)

Figur 4D. Figuren viser, at der er faldende hyppighed af indlæggelser over kalendertid.



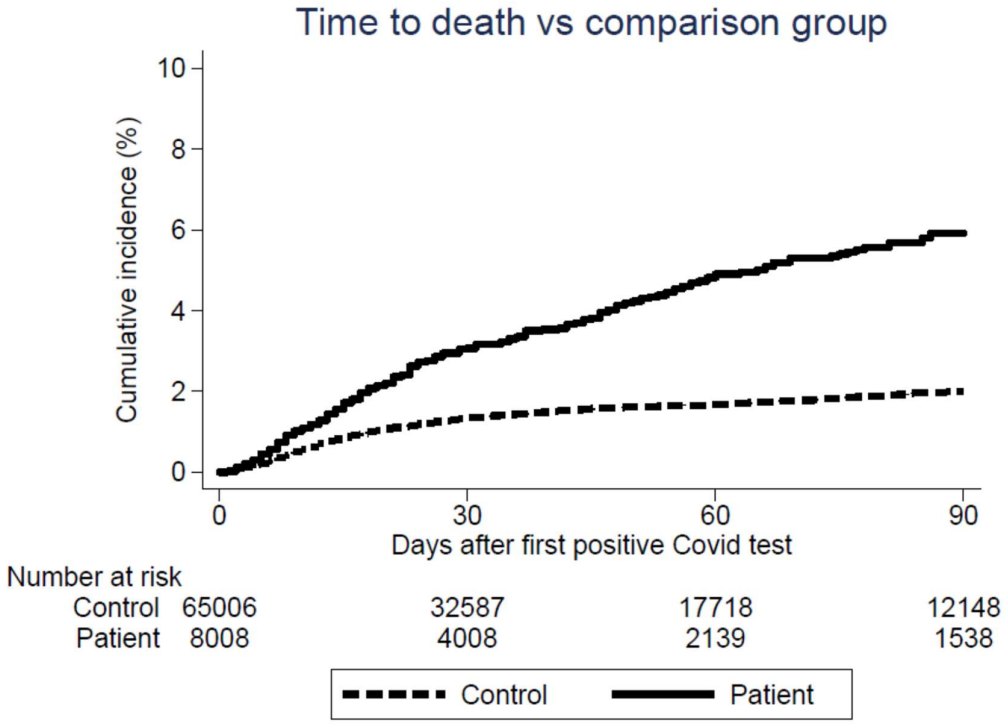
Tid til hospitalisering hos MHS patienter i perioden efter 1. januar 2022 afhængig af om individet er smittet med SARS-CoV-2.

Figur 4E. Figuren viser, risiko for hospitalisering (>24 timer) hos patienter med MHS.
COVID gruppen udgøres af MHS patienter med positiv SARS-CoV-2 test. Inklusionsdato er dagen for positiv SARS-CoV-2 test og outcome er tid til hospitalisering.
Denne kurve viser således risikoen for hospitalisering hos patienter med MHS, som en inficeret med SARS-CoV-2.
Kontrol gruppen udgøres af MHS patienter, som er i live den 1. januar 2022. Inklusionsdato er 1. januar 2022 og outcome er tid til hospitalisering. Denne kurve viser således risikoen for hospitalisering generelt hos patienter med MHS.



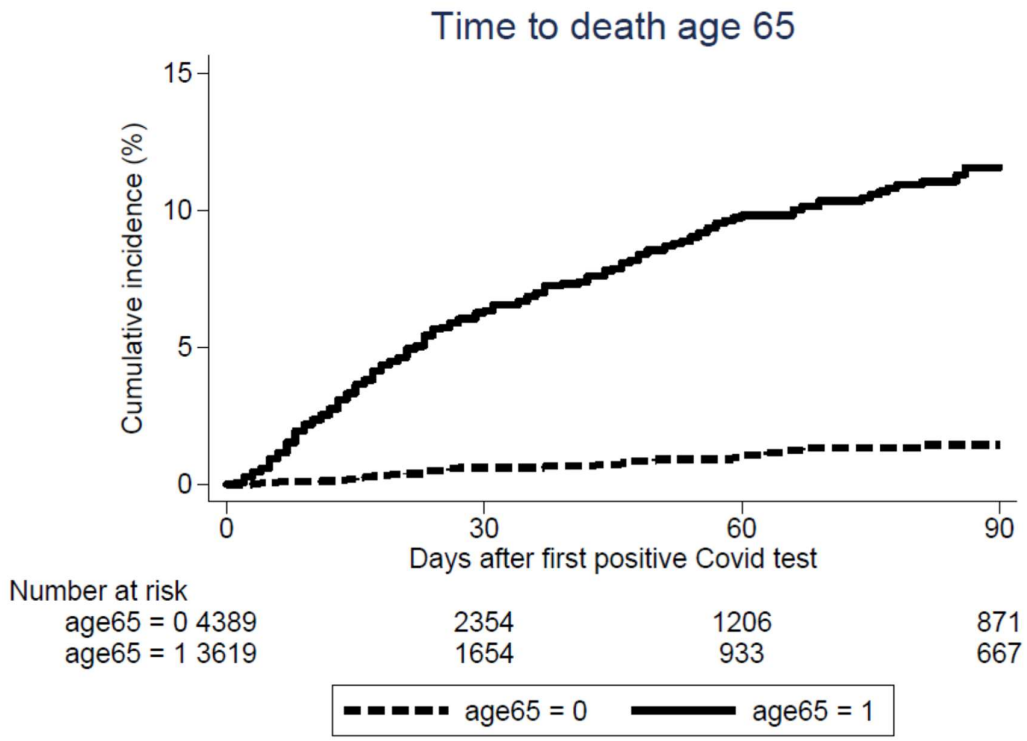
Tid til død efter positiv SARS-CoV-2 test

Figur 5A. Figuren viser tid til død efter en positiv SARS-CoV-2 test. Figuren illustrer, at cirka 6 % af patienterne med MHS dør inden for de første 90 dage efter en positiv test.



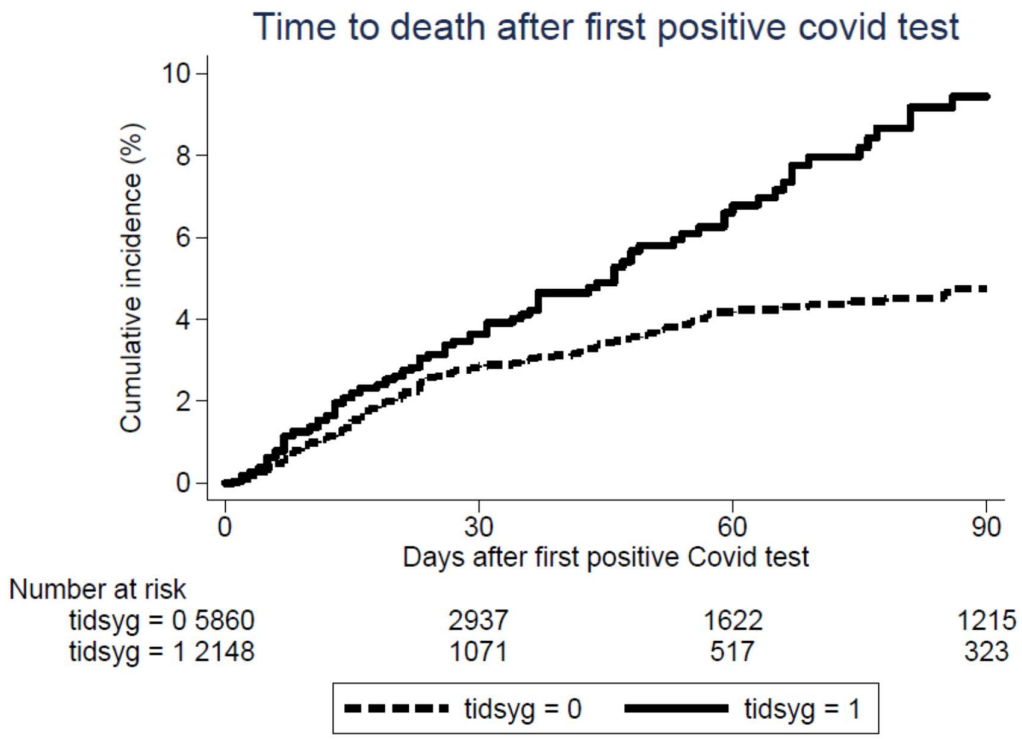
Tid til død hos MHS patienter stratificeret på <=65 år og >65 år

Figur 5B. Figuren viser, at der er overhyppighed af død i gruppen af > 65 år, hvor mere end 10 % er døde efter 90 dage fra første positive test.



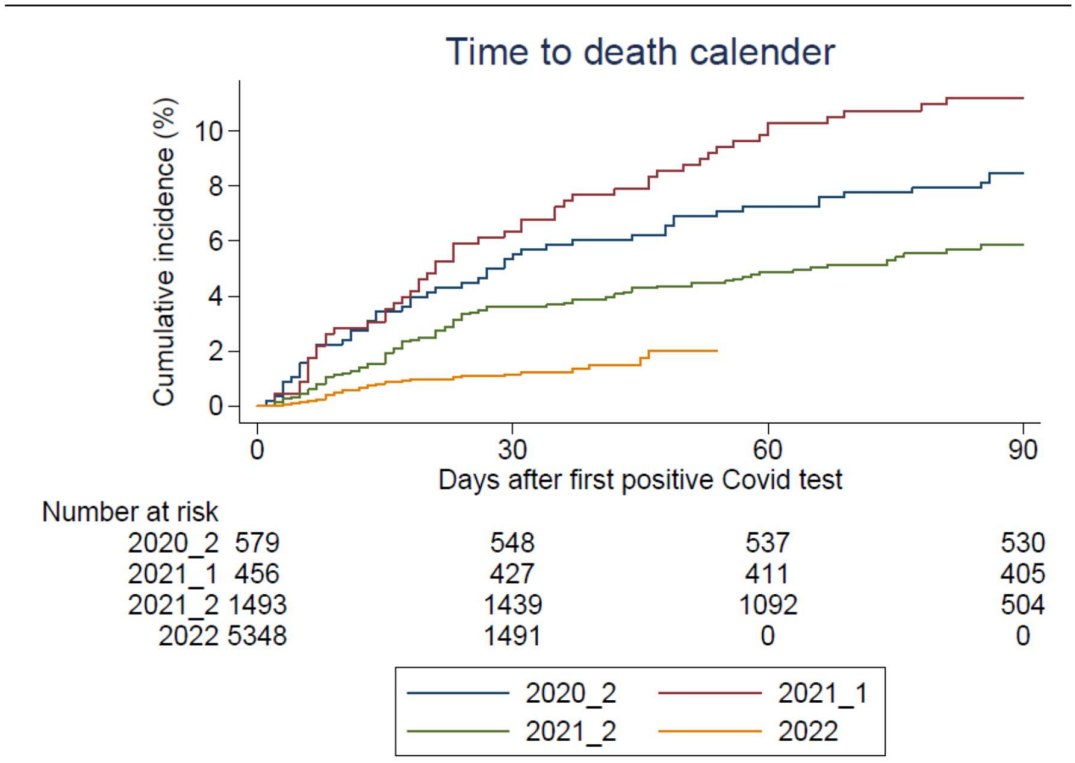
Tid død hos MHS patienter stratificeret på, om den hæmatologiske sygdom er diagnosticeret før 1. januar 2019 (tidsyg=0) eller efter (tidsyg=1)

Figur 5C. Figuren viser, at der er en overdødelighed i gruppen af MHS patienter, der har fået stillet diagnosen efter 1. januar 2019.



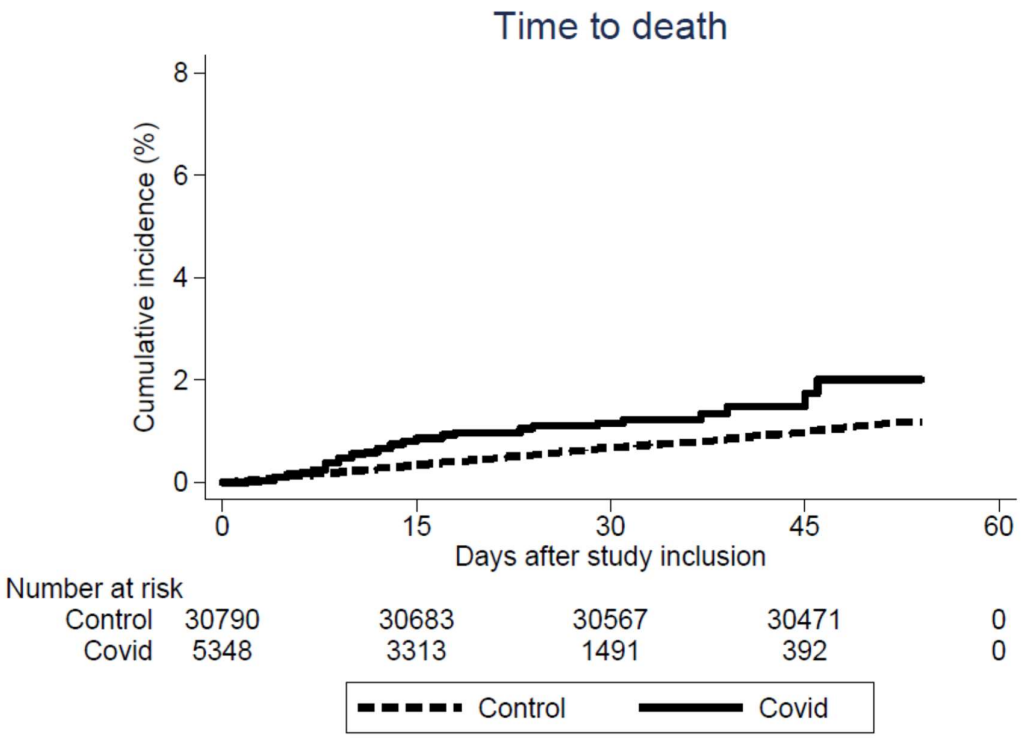
Tid til død hos MHS patienter stratificeret på kalenderperioder, hvor pt. testes positive (f.eks. er 1-6 2021 perioden 1. januar – 30. juni 2021).

Figur 5D. Figuren viser, at der er faldende dødelighed over kalendertid.



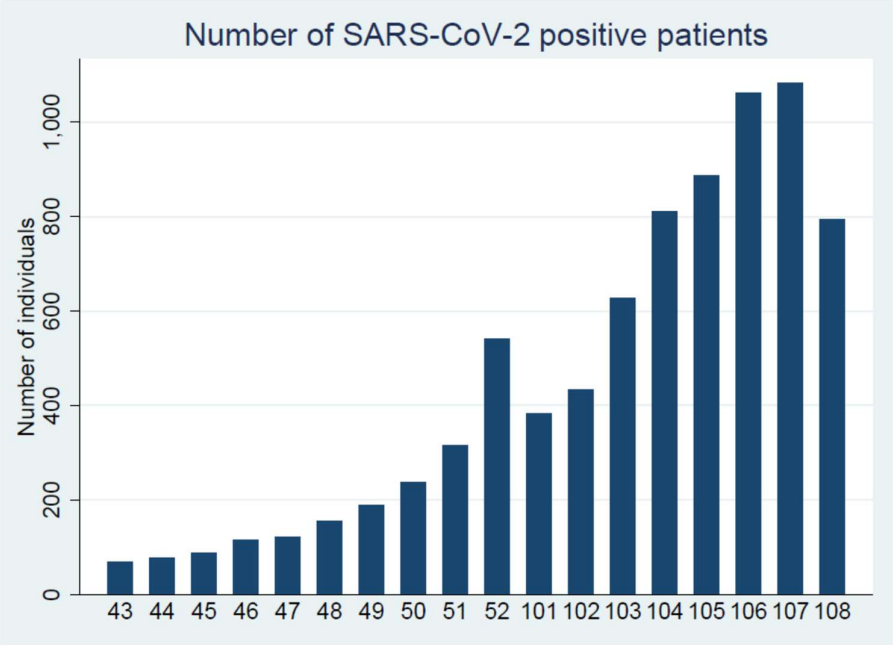
Tid til død hos MHS patienter i perioden efter 1. januar 2022 afhængig af om individet er smittet med SARS-CoV-2.

Figur 5E. Figuren viser, risiko for død hos patienter med MHS.
COVID gruppen udgøres af MHS patienter med positiv SARS-CoV-2 test. Inklusionsdato er dagen for positiv SARS-CoV-2 test og outcome er tid til død.
Denne kurve viser således risikoen for død hos patienter med MHS, som er inficeret med SARS-CoV-2.
Kontrol gruppen udgøres af MHS patienter, som er i live den 1. januar 2022. Inklusionsdato er 1. januar 2022 og outcome er tid til død. Denne kurve viser således risikoen for død generelt hos patienter med MHS.

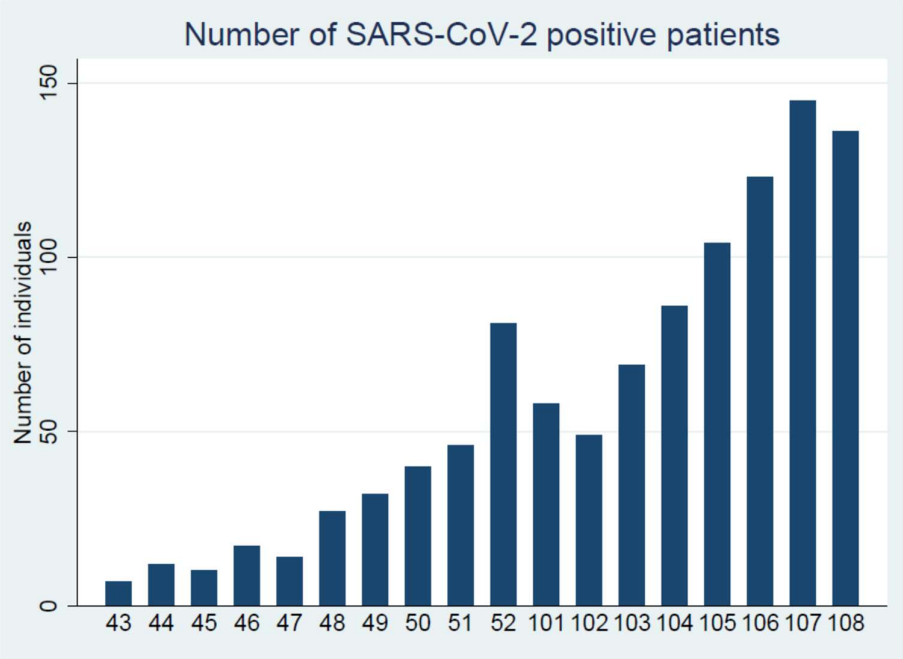


Antal patienter, som inficeres med SARS-CoV-2 pr uge

Figur 6A. Antal MHS patienter, som inficeres med SARS-CoV-2 om ugen (fra uge 43 i 2021 til uge 8 i 2022).



Figur 6B. Antal MHS patienter >65 år, diagnosticeret efter 1. januar 2019, der inficeres med SARS-CoV-2 om ugen (fra uge 43 i 2021 til uge 8 i 2022).



Svar på spørgsmål

1. I hvilket omfang bliver MHS patienter inficeret med SARS-CoV-2? Og hvad er risikoen for SARS-CoV-2 infektion hos MHS patienter sammenlignet med baggrundsbefolkningen?
   SVAR: MHS populationen inficeres med samme frekvens som baggrundsbefolkningen.

2. I hvilket omfang bliver MHS patienter vaccineret?
   SVAR: Det fremskyndede vaccinationsprogram for immundefekte ser ud til at have virket, og på nuværende tidspunkt synes næsten 100% af populationen at være vaccineret.

3. Har MHS patienter overordnet set en øget risiko for indlæggelse og respiratorbehandling ved COVID-19?
   SVAR: MHS patienterne har en betydelig højere risiko for indlæggelse med COVID-19, svær COVID-19, respiratorbehandling og død.

4. Hvad er risikoen for indlæggelse og død hos MHS patienter i forbindelse med SARS-CoV-2 infektion?
   SVAR: MHS patienter har betydelig overrisiko for hospitalisering og død efter SARS-CoV-2 infektion. Risikoen ser dog ud til at aftage med kalendertiden specielt efter 1. januar 2022.

5. Hvor stor er gruppen af MHS patienter, som får COVID-19?
   SVAR: I slutningen af januar og begyndelsen af februar 2022 inficeres op imod 800 MHS patienter om ugen med SARS-CoV-2.